4.3. NEFROPATII GLOMERULARE NEPROLIFERATIVE (*GLOMERULOPATII*)

Aceste nefropatii glomerulare (NG) se manifestă, de regulă, prin *sindrom nefrotic* (SN), pur sau impur.

I. Glomerulopatia cu leziuni minime (GLM)

GLM constituie 90% din SN la copiii < 10 ani şi 15-25% din SN ale adultului. La copii, incidenţa maximă este la vârsta de 2 ani, iar raportul pe sexe este 2/1 în favoarea băieţilor. La adulţi, apare cel mai frecvent în jurul vârstei de 40 ani, cu repartiţie egală pe sexe.

GLM este *primitivă* în aproape toate cazurile la copil şi în majoritatea cazurilor la adult. Există o predispoziţie genetică, asociată cu HLA DR7 şi DR8. Rar, poate fi *secundară* unui limfom Hodgkin, unor carcinoame, unor medicamente (AINS, litiu) sau unor alergene.

Baza fiziopatologică a GLM primitive se presupune a fi o *anomalie a limfocitelor T*, responsabile de eliberarea unei citokine (*hemopexina*), care determină leziuni ale epiteliului podocitar glomerular. Aceste leziuni se însoţesc cu diminuarea sintezei polianionului glomerular, ce duce la alterarea barierei electrostatice glomerulare şi la apariţia unei albuminurii severe.

La *examenul histologic în MO, glomerulii apar de aspect normal* sau cu o discretă expansiune mezangială, iar în IF *nu se observă depozite imune* semnificative. Dimpotrivă, ME relevă *dispariţia* (ce dă impresia de *aglutinare* sau *fuzionare*) *a proceselor podocitare* (pedicele), membrana bazală glomerulară (MBG) fiind normală. Acest aspect de fuziune a pedicelelor nu este specific GLM, putând fi întâlnit în majoritatea NG cu SN sever.

Un examen în MO nu este suficient pentru a diagnostica GLM, deoarece glomeruli optic normali pot apare şi în alte nefropatii: glomeruloscleroza focală şi segmentară şi nefropatia membranoasă la debut, glomerulonefrite mezangiale (din LES, boala Berger şi altele) cu leziuni optice minime, sindrom Alport sau nefropatii non-glomerulare.

Tabloul clinic al GLM este de *SN pur*, instalat brutal, cu edeme masive (până la anasarcă), hipoalbuminemie, hiperlipidemie, proteinurie severă (> 10 g/zi) şi sediment urinar

normal (absenţa hematuriei). TA este, de obicei, normală, dar uneori poate fi uşor scăzută (la copii) sau uşor crescută (la adulţi). Funcţia renală este, de regulă, nealterată.

Sunt posible *complicaţii* trombotice, infecţioase (pneumonii, peritonită primitivă la copil) şi osoase (osteoporoză). La vârstnici, cu nefropatii cronice vasculare, hipovolemia relativă, agravată de diuretice, poate induce o insuficienţă renală acută funcţională. Remisiuni spontane au fost descrise la 25% din cazuri. *Corticoterapia induce, în maximum 3 luni, remisiune completă la peste 90% dintre pacienţi* (*SN corticosensibil*). Evoluţia către IRC este cu totul excepţională.

La copii, dat fiind că aproape toate SN sunt determinate de GLM, biopsia renală nu este iniţial necesară. *Tratamentul* se începe cu *prednison* 60 mg/m^2/zi (fără a depăşi 80 mg/zi) timp de o lună, apoi aceeaşi doză la 2 zile, 2 luni. Posologia se reduce treptat cu 15 mg/m^2 la fiecare 2 săptămâni, astfel încât durata totală a tratamentului unui prim episod de SN este de 4,5 luni. Proteinuria dispare în maximum 2 luni la aproape toţi pacienţii. După episodul iniţial, evoluţia ulterioară poate fi cu:

- *Vindecare definitivă* (30%), fără recidive;
- *Recidive rare* (10-20%), care rămân cortico-sensibile şi se remit complet;
- *Corticodependenţă* (50%), manifestată prin *recăderi frecvente* ce apar imediat după întreruperea tratamentului sau după scăderea posologiei sub un anumit prag (0,25-0,5 mg/kg/zi). În aceste cazuri, corticoterapia trebuie reluată cu doza iniţială, care este menţinută mai multe luni şi urmată de o reducere lentă, în decurs de 12-18 luni. Dacă apar efecte adverse semnificative ale corticoterapiei (obezitate, osteoporoză, tulburări psihice, întârziere în creştere) sau corticodependenţă persistentă, se recomandă ca alternative terapeutice, în ordinea preferinţei:
    - *Levamisolul* 2,5 mg/kg odată la 2 zile, timp de 6 luni, fără a depăşi doza totală de 150 mg, permite diminuarea dozelor de corticoizi şi sporeşte rata remisiunilor; totuşi, după oprirea tratamentului, recidivele sunt aproape inevitabile (95% după 4 ani).
    - *Agenţii alkilanţi, ciclofosfamida P.O.*, 2 mg/kg/zi, timp de 12 săptămâni, sau *clorambucilul* 0,2 mg/kg/zi, 8 săptămâni, pot induce remisiuni prelungite la o parte dintre copiii cu recidive frecvente şi corticodependenţi. Utilizarea lor este, însă, limitată de efectele adverse (în special, toxicitate medulară şi

infecţii). Toxicitatea gonadică (mai ales la băieţi) poate fi minimalizată dacă nu se depăşeşte doza totală de 200 mg/kg pentru ciclofosfamidă sau 10 mg/kg pentru clorambucil.

- *Ciclosporina*, 2-6 mg/kg/zi (doză ajustată pentru a obţine o concentraţie serică reziduală, C_0, între 100-200 ng/ml sau/şi o concentraţie după 1-2 h de la administrare, C_1/C_2, între 600-800 ng/ml), în 1-2 prize zilnice, în asociere cu doze mici de prednison permite obţinerea unei remisiuni complete la 85% din cazuri. Pe de altă parte, recidivele după întreruperea administrării sunt frecvente, iar folosirea îndelungată comportă risc crescut de nefrotoxicitate cronică. Durata optimă a terapiei nu este cunoscută.
- *Micofenolatul mofetil (MMF)* şi *mizoribina* au dat rezultate promiţătoare în unele studii retrospective, necontrolate. Ar putea fi utile atât în formele corticoid- cât şi ciclosporin-dependente.

- *Corticorezistenţa*, adică *lipsa de răspuns după 2-4 luni de corticoterapie*, se întâlneşte foarte rar (6% dintre copii, 12% dintre adulţi). Impune efectuarea unei *biopsii renale*, pentru a se exclude o altă NG, în special o glomeruloscleroză focală şi segmentară, GSFS (care ar necesita corticoterapie prelungită > 4 luni). Dacă este cu adevărat vorba de o GLM corticorezistentă, există trei alternative terapeutice: 1) dozele mari de corticoizi, sub formă de *metilprednisolon I.V.*, eventual în asociere cu *agenţi alkilanţi*, pot induce remisiuni complete în jumătate din cazuri şi pot preveni evoluţia spre IRC; 2) *ciclosporina*, administrată timp de o lună, în asociere cu corticoizi în doze moderate, 6 luni, poate determina remisiune completă la 50% dintre copii; 3) *ciclosporina* urmată de *MMF* şi *ciclofosfamidă I.V*. în bolusuri lunare s-a dovedit eficace atât în GLM, cât şi în GSFS corticorezistentă..

La adult, conduita implică, înainte de toate, o *biopsie renală*. Dacă se stabileşte diagnosticul de GLM, opţiunile terapeutice sunt aceleaşi ca la copil, însă răspunsul la corticoterapie apare mai lent (în 25% după 3-4 luni).

Doza iniţială de *prednison* este de *1 mg/kg/zi*, care se menţine 8-16 săptămâni sau până la obţinerea remisiunii plus încă o săptămână. Apoi se trece la administrare discontinuă, 1 mg/kg la 2 zile, timp o lună, după care se reduce progresiv, pe parcursul mai multor luni.

Recidivele frecvente şi corticodependenţa se întâlnesc mai rar la adult decât la copil, iar în aceste cazuri se recurge la levamisol, agenţi alkilanţi sau ciclosporină, care permit

obţinerea unei remisiuni complete la 75% dintre pacienţi. Azatioprina şi MMF sunt puţin eficace în GLM, spre deosebire de alte NG ale adultului.

II. Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS)

Reprezintă un *grup heterogen* de NG, caracterizate prin leziuni de *scleroză sau/şi hialinoză* ce afectează iniţial numai o parte dintre glomeruli (leziuni *focale*) şi numai o regiune limitată a acestora (leziuni *segmentare*).

Incidenţa GSFS a crescut mult în ultimii ani, devenind astăzi cea mai frecventă NG cauzatoare de IRC terminală în SUA (înaintea nefropatiei cu IgA). La negrii americani, GSFS este de 4 ori mai prevalentă şi se prezintă mai frecvent cu SN şi corticorezistenţă decât la albi.

Pe baza unor elemente *histologice* şi *etiopatogenice*, GSFS se clasifică astfel:

Loc pt. Tabelul I

1. HSF prin lezarea primară a podocitelor

1.1. HSF idiopatică reprezintă majoritatea GSFS şi se află la originea a aproximativ 35% dintre SN idiopatice ale adultului şi 15% din cele ale copilului. Este mai frecventă la negri, la care constituie peste 50% din toate SN. Etiopatogeneza sa este necunoscută, dar se presupune implicarea unor factori precum: *o proteină nefrotoxică circulantă, infecţii virale* sau *mutaţii genetice dobândite ale unor proteine podocitare*.

Ipoteza existenţei unui *factor circulant de permeabilitate glomerulară*, încă neidentificat, este sugerată, printre altele, de constatarea că serul pacienţilor cu GSFS primitivă provoacă creşterea permeabilităţii glomerulare *in vitro* şi albuminurie la animale de experienţă, precum şi de incidenţa mare a recidivei HSF pe rinichiul transplantat.

Implicarea unei *infecţii virale* este posibilă, având în vedere că a fost deja demonstrată existenţa unor HSF asociate infecţiilor cu HIV, B19 sau virusuri hepatitice.

În HSF idiopatică s-a constatat *dispariţia unor markeri podocitari* (precum podocalixina, sinaptopodina, receptorul pentru C3b şi proteina glomerulară epitelială GLEPP-1). Dată fiind existenţa unor forme ereditare de HSF, în care sunt implicate mutaţii genetice ale altor proteine podocitare, precum nefrina, podocina sau alfa-actinina-4, se speculează că şi unele cazuri de HSF idiopatică dobândită ar putea fi explicate prin *mutaţii genetice dobândite ale unor proteine podocitare*.

În unele cazuri de GLM corticorezistente, practicarea unei noi biopsii renale relevă o HSF. În asemenea situaţii, este discutabil dacă această HSF a survenit cu adevărat în evoluţia GLM (GLM şi HSF fiind, astfel, două stadii în evoluţia unei entităţi unice: „boala podocitelor") sau dacă, de fapt, HSF era prezentă de la început, dar a fost trecută cu vederea la prima biopsie renală (lucru posibil, având în vedere caracterul focal al HSF şi localizarea sa iniţială doar la glomerulii profunzi, juxtamedulari).

1.2. HSF ereditare rezultă din mutaţii ale genelor ce codifică proteinele podocitare.

Până în prezent, au fost identificate şi caracterizate structura şi funcţiile mai multor proteine podocitare. Epiteliul podocitar, care reprezintă principala barieră mecanică situată pe versantul extern al MBG, conţine o reţea complexă de proteine membranare: nefrina, podocina şi CD2AP. Acestea transmit semnale către citoscheletul podocitar, bogat în actină, a cărui activitate este reglată de o proteină ce se leagă de actină: α-actinina 4. Anomalii ale oricăreia dintre aceste proteine pot afecta funcţia podocitelor, determinând apariţia unui SN.

1.3. În *HSF secundare*, leziunile podocitare sunt provocate de agresiuni infecţioase, toxice sau paraneoplazice.

HSF este leziunea principală întâlnită în *nefropatia asociată infecţiei cu HIV* (*HIVAN*). Această nefropatie reprezintă a treia cauză de IRC terminală la negrii americani între 20-64 ani. Virusul HIV a fost identificat în celulele renale, glomerulare şi tubulare, ale pacienţilor infectaţi, dar rolul său exact în patogeneza HIVAN rămâne neclar.

Intoxicaţia cu heroină este asociată cu apariţia unei HSF (*nefropatia la heroină*), chiar şi la pacienţii HIV-negativi. Se întâlneşte predominant la negri şi ar putea fi, de fapt, secundară nefrotoxicităţii unor impurităţi din heroină. În ultimii ani, această afecţiune se observă din ce în ce mai rar, fie datorită purificării superioare a heroinei, fie mortalităţii precoce a heroinomanilor infectaţi cu HIV.

Indiferent de cauză, se consideră actualmente că *podocitul* este celula crucială în HSF. Dezvoltarea glomerulosclerozei a fost asociată cu dediferenţierea şi proliferarea anarhică, ori cu pierderea sau rarefierea acestor celule.

2. HSF asociată unei adaptări nefronice

În situaţiile în care numărul total al nefronilor este mult redus (reducţie nefronică congenitală sau dobândită), *hipertensiunea, hiperfiltrarea şi hipertrofia compensatorie la nivelul nefronilor restanţi* antrenează, în modele experimentale, leziuni de HSF. Acest mecanism este probabil implicat şi în apariţia HSF în cursul unor afecţiuni precum nefropatia de reflux sau nefroangioscleroza benignă. Pierderea a cel puţin 75% din masa renală, după

nefrectomii parţiale (pentru tumori maligne) pe rinichi unic, a fost urmată de proteinurie şi evoluţie către insuficienţă renală. Dimpotrivă, pierderea a numai 50% din masa renală nu pare să aibă consecinţe negative, după cum o demonstrează evoluţia donatorilor vii de grefă renală. (Apariţia unor cazuri de HSF la pacienţi cu agenezie renală unilaterală se explică probabil prin prezenţa simultană a unor leziuni malformative pe rinichiul unic).

Asocierea dintre obezitate şi HSF este cunoscută de mulţi ani. Mecanismele patogenice includ *modificări hemodinamice* glomerulare asemănătoare celor întâlnite în diabetul zaharat: *dilatarea arteriolei aferente, hiperperfuzie, hipertensiune şi hiperfiltrare glomerulară*. În obezitatea asociată cu sindrom metabolic, pot interveni şi alţi factori, precum nefroangioscleroza hipertensivă sau toxicitatea glomerulară a lipiduriei, a hiperinsulinemiei sau a excesului de acizi graşi liberi intracelulari.

3. GSFS cicatriciale

Aceste GSFS *nu se însoţesc cu leziuni de hialinoză*; ele corespund unei faze de *reparare conjunctivă* a leziunilor inflamatorii asociate unor glomerulonefrite difuze (nefropatie lupică, nefropatie cu IgA, vasculite etc). Leziunile segmentare sunt reprezentate de ţesut cicatricial, compus din colagen de tip I şi III.

Examenul histologic în MO arată prezenţa în unele anse capilare (leziuni *segmentare*) ale unor glomeruli (leziuni *focale*) a unei *scleroze* şi a unei colabări a mezangiului, cu uşoară proliferare a celulelor mezangiale şi ocluzia parţială a lumenului capilar de către un depozit de *substanţă hialină* PAS+. La contactul cu aceste leziuni segementare, celulele epiteliale, adesea hipertrofiate şi vacuolizate, se pot detaşa de membrana bazală. Hialinoza se localizează mai frecvent la polul vascular, dar poate fi dispusă şi periferic. Când se situează la polul tubular, leziunile aderă la capsula Bowman, realizând *sinechii* floculo-capsulare.

Intrarenal, HSF *se localizează iniţial la glomerulii profunzi*, juxtamedulari, apoi se extinde la cei superficiali. Leziunile glomerulare se asociază adesea cu leziuni tubulo-interstiţiale focale (atrofie tubulară, fibroză interstiţială).

De regulă, în IF *nu se evidenţiază depozite imune*; rareori, în zonele de scleroză pot apare câteva depozite de IgM şi complement (C3, uneori C4 şi C1q), captate pasiv. În ME, în

zonele de scleroză (mai puţin, şi în zone aparent normale) se constată *fuziunea difuză a proceselor podocitare*, similară celei descrise în GLM.

Au fost descrise *5 forme histologice* de GSFS (vezi tabelul II).

Forma colabantă este caracteristică HIVAN, dar se întâlneşte şi în HSF idiopatică, în special la negri. Evoluează mai frecvent cu SN şi cu insuficienţă renală, ce poate progresa relativ rapid către stadiul terminal. Forma celulară are, de asemenea, o evoluţie mai severă decât forma GSFS (fără altă precizare), în timp ce forma apicală are un prognostic relativ bun şi se aseamănă clinic cu GLM. Varianta perihilară este mai frecventă la adult şi în cazurile asociate cu adaptare nefronică şi are prognostic variabil.

Loc pt. Tabelul II

Din punct de vedere *clinic, HSF asociată cu leziune podocitară se manifestă, de regulă, prin SN* (90% din cazuri la copii, 70% la adult), pe când *HSF prin reducţie nefronică evoluează, de obicei, fără SN*. La adulţi, *HTA* şi *hematuria* sunt prezente la debut în 50%, iar *IRC* în 30% din cazuri. De regulă, cilindruria lipseşte. Nu există teste de laborator specifice pentru diagnosticul de HSF idiopatică, dar anumite explorări specifice (de exemplu, pentru HIV) sunt utile pentru diagnosticul unor HSF secundare.

Posibilităţile evolutive ale HSF sunt următoarele:

- remisiune spontană (5-8%)
- insuficienţă renală rapid progresivă (10-15%)
- insuficienţă renală lent progresivă (40-60%)
- proteinurie persistentă (20-30%)

Factorii de prognostic negativ sunt:

- sexul masculin,
- rasa neagră,
- severitatea proteinuriei (supravieţuirea renală la 10 ani este de 30-50% dacă există SN, faţă de 90% în absenţa SN la debut),
- afectarea tubulară şi
- insuficienţa renală iniţială.

Tratamentul HSF secundare adaptării nefronice constă, în primul rând, în controlul TA, utilizând IECA sau ARA II sau o combinaţie între acestea.

Dimpotrivă, *tratamentul HSF idiopatice* implică agenţi imunosupresori, după scheme similare celor utilizate în GLM.

- *Corticoterapia* (prednison 1 mg/kg/zi sau 2 mg/kg/2 zile) induce *remisiune completă la aproximativ jumătate din cazuri* la pacienţii de rasă albă, dacă tratamentul este prelungit *peste 6 luni*. La negri, corticoterapia este adesea ineficientă şi se însoţeşte frecvent de efecte adverse (obezitate, diabet).

- În caz de *recăderi frecvente sau corticodependenţă, ciclofosfamida* (2 mg/kg/zi P.O.) antrenează o remisiune completă sau parţială în 75% din cazuri. Tratamentele prelungite > 12 luni, ce folosesc alternativ ciclofosfamidă, azatioprină sau clorambucil, determină remisiune completă la 60% dintre pacienţi.

- *Cazurile cortico-rezistente* de la început au indicaţie de tratament cu *ciclosporină* (5 mg/kg/zi), timp de 6 luni, care induce remisiune completă sau parţială la 60% din cazuri. Răspunsul la tratament se poate constata chiar după 3 săptămâni, dar recăderile sunt frecvente după oprirea ciclosporinei (60%). Tratamentele cu doze mari prezintă risc de nefrotoxicitate, HTA şi alte efecte adverse (hipertrofie gingivală, hipertricoză). Unele studii sugerează un efect benefic al menţinerii unei doze foarte mici de ciclosporină timp de 1-2 ani (25-50 mg/zi). Date preliminare indică un efect posibil favorabil pentru tacrolimus şi pentru micofenolatul mofetil.

După transplant renal, HSF recidivează în 30-50% din cazuri, fiind cea mai frecventă cauză glomerulară de pierdere a grefonului renal. *Plasmafereza sau imunoabsorbţia* au fost utilizate în tratamentul recăderilor precoce ale HSF post-transplant, având ca obiectiv epurarea ipoteticului factor circulant de permeabilitate glomerulară. Prin aceste metode s-a obţinut scăderea sau chiar dispariţia completă a proteinuriei, dar de scurtă durată.

III. Nefropatia membranoasă

Nefropatia membranoasă (numită şi nefropatie sau glomerulopatie extra-membranoasă, GEM) este *cauza cea mai frecventă de SN la adult* în ţările occidentale: 20-40% din cazuri. Survine, cel mai adesea, în jurul vârstei de *30-40 ani*.

Din punct de vedere *etiologic*, GEM poate fi:

- *Primitivă* (78%)
- *Secundară* (22%)

- *Medicamente* (8%): săruri de aur, D-penicillamină, (excepţional AINS, captopril);
- *Neoplazii* (7%): cancer pulmonar, cancere digestive (colon/rect, esofag, stomac), hemopatii maligne, altele (sân, rinichi, prostată etc.);
- *Boli autoimune* (4%): LES, (mai rar tiroidită autoimună, sarcoidoză...);
- *Infecţii* (3%): filarioză, hepatită B, lues etc.

Având în vedere această diversitate de cauze posibile, *bilanţul etiologic* al unei GEM trebuie să cuprindă:

- *Anamneza şi examenul fizic*: tabagism, consum de medicamente, antecedente familiale, călătorii în ţări cu boli infecţioase endemice, semne generale (neoplazii? LES?);
- *Explorări paraclinice sistematice*: hemoleucograma, serologii hepatită virală, lues, Ac anti-nucleari, complement seric, radiografie toracică, test pentru hemoragii oculte în scaun, echografie abdominală şi renală;
- *Alte explorări* (în funcţie de context): endoscopie digestivă superioară sau/şi colonoscopie (dacă sunt prezente hemoragii digestive oculte sau tulburări digestive la un pacient > 50 ani sau antecedente familiale de cancer digestiv), mamografie (dacă există antecedente familiale de cancer de sân), antigen specific prostatic (PSA) peste 45 ani, antigen carcino-embrionar (CEA), examen parazitologic (la călători sau imigranţi), consultaţii specializate.

Histologic, leziunea caracteristică în MO este *îngroşarea difuză şi globală a MBG, fără proliferări celulare* asociate. Impregnaţia argentică arată prezenţa unor *prelungiri (spiculi) ale MBG*, situate pe versantul său extern şi perpendiculare pe aceasta. În IF, *de-a lungul MBG, între aceste prelungiri, se evidenţiază depozite fin granulare* de IgG şi, adesea, de C3. (Localizarea depozitelor pe versantul extern, subepitelial al MBG explică denumirea de „glomerulopatie *extra-membranoasă*"). ME confirmă aceste aspecte. Se pot distinge trei stadii evolutive ale bolii:

- *Stadiul 1*: în MO, peretele capilar este aproape normal, spiculii sunt rari, diagnosticul se bazează pe IF (şi ME);
- *Stadiul 2*: leziuni evidente în MO: MBG îngroşată difuz, cu spiculi proeminenţi;
- *Stadiul 3*: MBG este foarte îngroşată, iar depozitele imune sunt încorporate în MBG; impregnaţia argentică arată un aspect „perforat" sau de „lanţ" al MBG.

Clinic, GEM se manifestă în 80% din cazuri prin *SN*, instalat progresiv, adesea sever. În 20%, există doar o proteinurie neselectivă, izolată. O hematurie microscopică poate fi

observată la 1/3 dintre pacienţi. Dislipidemia este mai puţin severă decât în GLM. *Nivelul complementului seric este normal*. La data diagnosticului, *HTA şi insuficienţa renală sunt rareori prezente*. Se asociază frecvent cu *complicaţii trombo-embolice* (tromboza venei renale) *şi cardiovasculare*.

Patogeneza GEM primitive. Depozitele imune sunt consecinţa legării unor auto-Ac de tip IgG de un Ag (necunoscut) din membrana celulelor epiteliale. Aceste *complexe imune formate in situ* activează complementul, cu formarea *„complexului de atac membranar" C5b-9,* care este transportat prin celulele epiteliale în spaţiul urinar. Acest complex alterează MBG şi stimulează producţia de factori de creştere (TGF) de către celulele epiteliale viscerale, care vor induce, la rândul lor, o sinteză crescută de matrice extracelulară, sub forma „spiculilor" menţionaţi mai sus.

În timp ce în GEM primitivă depozitele imune sunt situate exclusiv subepitelial, în GEM secundare (de exemplu, în LES), astfel de depozite apar şi în mezangiu şi în spaţiul subendotelial (deoarece complexele imune provin din circulaţie).

Evoluţia spontană a GEM primitive este variabilă. După 5 ani, se poate constata:

- Remisiune completă (proteinurie < 0,3 g/zi): 5-20%;
- Remisiune parţială (proteinurie 0,3-3,5 g/zi): 25-40%;
- Persistenţa SN: 30%;
- IRC: 15% (35% după 10 ani, 40% după 15 ani).

Factorii de prognostic favorabil sunt:

- Debutul bolii în copilărie,
- Sexul feminin,
- Funcţia renală stabilă timp de 3 ani,
- Absenţa sclerozei glomerulare şi a leziunilor tubulo-interstiţiale.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- Vârsta > 50 ani,
- Sexul masculin,
- SN sever (proteinurie > 10 g/zi), cu hiperlipidemie,
- HTA
- Insuficienţa renală la debutul bolii,
- Leziunile tubulare, interstiţiale, vasculare şi/sau GSFS asociate,

- Excreţia urinară crescută de β2-microglobulină şi de IgG

(Stadiul histologic al GEM *nu* influenţează prognosticul.)

Persistenţa proteinuriei este un factor de risc pentru progresia ulterioară a nefropatiei. *D. Cattran* a elaborat un *model de regresie logistică pentru predicţia riscului de progresie în GEM primitivă* (*Kidney Int*, 1997):

$$X = 1{,}26 + (0{,}3 \times PP) - (0{,}3 \times \Delta Ccr) - (0{,}05 \times Ccr_i)$$

- PP = nivelul proteinuriei persistente (g/24 h); valoarea utilizată este cea mai mică obsevată în decurs de 6 luni;
- ΔCcr = variaţia clearance-ului creatininei în decursul perioadei de observaţie a proteinuriei (6 luni), în ml/min/lună;
- Ccr_i = clearance-ul iniţial al creatininei (la începutul perioadei de observaţie), în ml/min.

Se foloseşte X pentru a calcula probabilitatea de progresie (R), astfel:

$$R = \frac{e^X}{(1+ e^X)}$$

Supravieţuirea pacienţilor cu GEM este comparabilă cu cea a indivizilor normali de aceeaşi vârstă, dar calitatea vieţii este, totuşi, mai redusă, din cauza simptomelor şi a complicaţiilor bolii.

Tratament. Dat fiind că un număr considerabil de pacienţi cu GEM primitivă evoluează spontan spre remisiune, decizia administrării sau nu a unei terapii imunosupresoare trebuie să ţină seama de *stratificarea pacienţilor în funcţie de gradul de risc* de progresie către IRC în următorii 5 ani, astfel:

Pacienţii cu risc redus se definesc prin *funcţie renală normală şi proteinurie ≤ 4 g/24 h* menţinute de-a lungul a 6 luni de observaţie. Aceşti pacienţi au un prognostic excelent şi nu necesită decât *tratament conservator*: antiproteinuric, antihipertensiv, cu IECA şi/sau ARA II (vezi „Tratamentul nefroprotector nespecific al NG”).

Pacienţii cu risc mediu se caracterizează prin *funcţie renală normală şi proteinurie între 4 – 8 g/24 h*, persistente timp de 6 luni, în ciuda unui tratament conservator maximal. La acest grup de pacienţi se recomandă un tratament imunosupresor, ce cuprinde *corticosteroizi şi agenţi citotoxici administraţi alternativ, timp de 6 luni* (regimul *Ponticelli*), astfel:

- *Lunile 1,3 şi 5*: metilprednisolon I.V. 1 g/zi × 3 zile, apoi prednison P.O. 0,5 mg/kg/zi;

- *Lunile 2,4 şi 6*: ciclofosfamidă P.O. 2,5 mg/kg/zi. (în loc de ciclofosfamidă, s-a utilizat iniţial clorambucilul, cu rezultate similare, dar efecte adverse mai numeroase).

Mai recent, a fost introdusă o schemă diferită, dar bazată pe aceleaşi medicamente: ciclofosfamidă P.O. 1,5-2 mg/kg/zi, 12 luni, plus steroizi (metilprednisolon I.V. 1 g/zi × 3 zile, în lunile 1,3 şi 5 şi prednison P.O. 0,5 mg/kg/2 zile, 6 luni). Acest tratament a permis ameliorarea semnificativă a ratei remisunilor complete şi parţiale şi stabilizarea funcţiei renale timp de 7 ani, dar cu o rată mare de recăderi (32%) şi efecte adverse severe, în special legate de infecţii şi depresie medulară (66%).

Ciclosporina, administrată în doză de 3-4 mg/kg/zi, timp de 6 luni, este o alternativă eficace, fiind asociată cu obţinerea remisiunii complete sau parţiale la 70% din pacienţi, dar cu o rată a recăderilor de 30-40% în următorii 2 ani după încheierea tratamentului. La pacienţii la care se obţine doar remisiune parţială, se recomandă o terapie mai prelungită (cu doze mai mici) de ciclosporină.

Recăderile (definite ca reapariţia unei proteinurii > 3,5 g/zi după obţinerea unei remisiuni complete sau parţiale) răspund bine la tratament, fie că se folosesc aceeaşi agenţi ca şi pentru episodul iniţial, fie că se foloseşte un tratament alternativ (ciclosporină în loc de steroizi/ciclofosfamidă şi vice-versa).

Corticoizii singuri *nu* sunt utili, nici pentru reducerea proteinuriei, nici pentru prezervarea funcţiei renale pe termen lung. În schimb un *analog sintetic de ACTH* (tetracosactide) a demonstrat o eficienţă superioară regimului Ponticelli, într-un mic studiu foarte recent.

Pacienţii cu risc înalt se definesc prin *deteriorarea progresivă a funcţiei renale* şi/sau *proteinurie > 8 g/24 h*, în decursul a 6 luni de urmărire. Acest grup reprezintă doar 10-15% din totalul pacienţilor cu GEM idiopatică.

La astfel de cazuri, *ciclosporina* poate reduce rata de progresie a IRC. Alternativ, se pot folosi *ciclofosfamida + steroizi* (ca mai sus).

Loc pt. Figura I

Alte tratamente

Micofenolatul de mofetil, inhibitor al sintezei purinelor, a fost studiat pe loturi mici de pacienţi, poate reduce proteinuria la aproape jumătate din cazuri. Spre deosebire de ciclosporină, nu este nefrotoxic, iar efectul mielodepresiv este mult mai redus decât pentru ciclofosfamidă. În schimb, poate produce tulburări digestive.

Rituximab, un anticorp monoclonal anti-CD20, a fost recent testat pe câţiva pacienţi cu GEM, obţinându-se scăderea proteinuriei.

O *agravare bruscă* a proteinuriei sau a funcţiei renale la un pacient cu GEM poate ridica suspiciunea unei complicaţii, precum: tromboză de venă renală, nefrită interstiţială medicamentoasă (indusă de diuretice) sau dezvoltarea unei proliferări extracapilare (crescents).

Bibliografie

- Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1188–1194
- Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59(5):1983-1994
- D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23:117-134
- Falk RJ, Glassock RJ. Glomerular, vascular and tubulointerstitial diseases. *Nephrology Self-Assessment Program*. The American Society of Nephrology, 2006; 5(6)
- Glassock RJ. Diagnosis and natural course or membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23(4):324-332
- Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 245–248
- Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(suppl 3):68-73
- Lin J. Focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Rounds* 2006; 4(5)
- Malick N. Secondary focal glomerulosclerosis not due to HIV. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): vi64–vi67
- Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:385-401
- Pichler RH, Shankland SJ. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005; 1-20

- Ponticelli C, Passerini P. Treatment of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(suppl 5):8-10

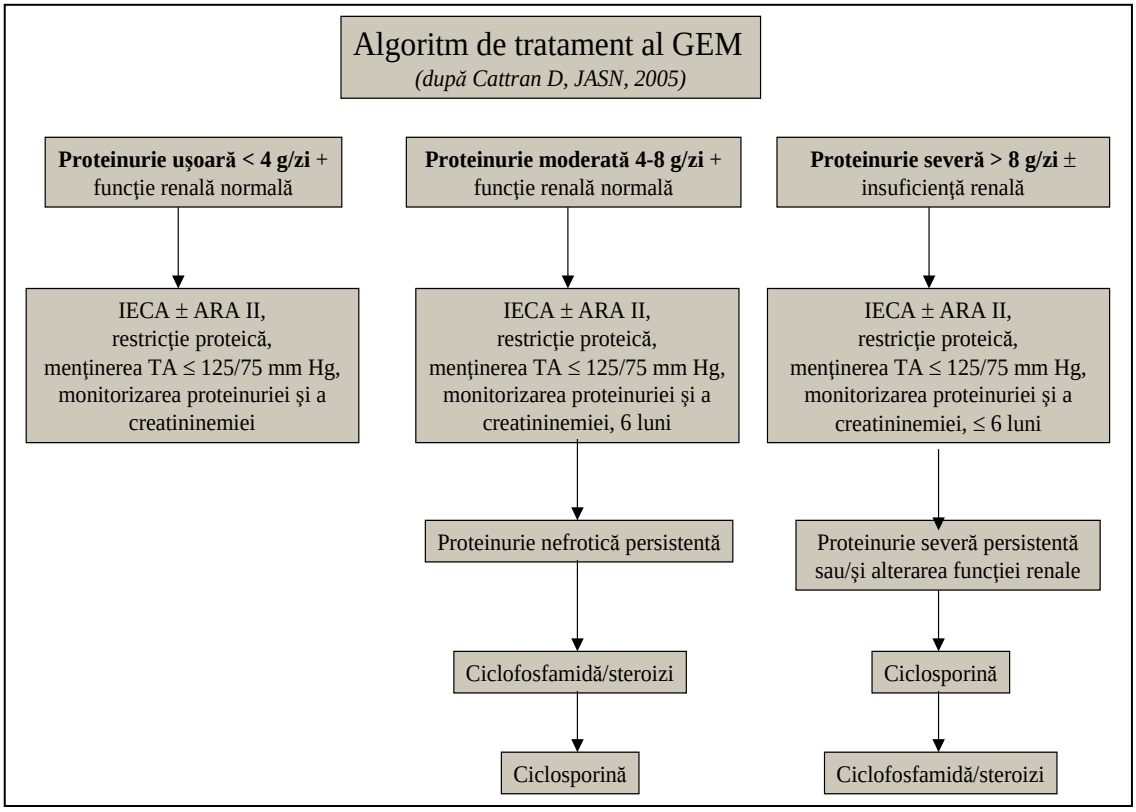
Schnaper WH, Robson AM. Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW, ed., *Diseases of the kidney and urinary tract*, 7th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2001

Tabel I.

GSFS cu *hialinoză* (hialinoză segmentară şi focală, HSF), asociată lezării *podocitelor*	*Idiopatică*	▪ Primitivă ▪ În evoluţia altor NG podocitare: GLM, GN mezangiale
	Ereditară (prin anomalii genetice moştenite ale unor proteine podocitare)	▪ Mutaţie a genei nefrinei: SN congenital de tip finlandez, cu transmitere autosomal recesivă, ▪ Mutaţie a genei podocinei: GSFS cu transmitere autosomal recesivă, ▪ Mutaţie a genei α-actininei-4: GSFS cu transmitere autosomal dominantă, ▪ Alte gene: CD2AP, TRPC6, WT1, ▪ GSFS asociată cu alte boli genetice (Charcot-Marie-Tooth).
	Secundară	▪ Infecţii: HIV, VHB, VHC, parvovirus B19, ▪ Toxice: heroină, litiu, pamidronat, analgezice, ▪ Neoplazii: limfoame, carcinoame, mielom, ▪ Gamapatii monoclonale de semnificaţie incertă (MGUS).
GSFS cu hialinoză (HSF) asociată unei *adaptări nefronice*	*Reducţie nefronică*	▪ Congenitală: agenezia renală unilaterală, hipoplazia renală segmentară, oligomeganefronia ▪ Dobândită o Nefrectomie parţială pe rinichi unic o Rinichi transplantat de la copil la adult o Rinichiul controlateral unui rinichi cu stenoză a arterei renale o Nefropatii interstiţiale: nefropatia de reflux, nefropatia analgezică o Nefropatii glomerulare diverse, în stadii avansate o Nefropatii vasculare: preeclampsie, sindrom hemolitic şi uremic, nefroangioscleroză, ateroembolism, necroză corticală o Nefrită de iradiere, siclemie
	Hiperperfuzie şi hiperfiltrare glomerulară, fără reducţie nefronică iniţială	▪ Diabet ▪ Obezitate morbidă ▪ Cardiopatii congenitale cianogene
GSFS „cicatricială", fără hialinoză	Scleroza segmentară rezultă prin vindecarea unei leziuni inflamatorii prealabile (este o veritabilă cicatrice, cu depozite de colagen de tip I şi III)	

Tabel II.

Forma	Criterii de includere	Criterii de excludere
1. GSFS (fără altă precizare)	Expansiune segmentară a matricii mezangiale, ce obliterează lumenele capilare, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 2 – 5
2. Perihilară	Hialinoză perihilară, cu sau fără scleroză, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 3 – 5
3. Celulară	Hipercelularitate endocapilară segmentară, ce obliterează lumenele capilare, cu sau fără celule spumoase sau karyorrhexis, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 4,5
4. Apicală	Leziune segmentară ce afectează polul tubular, în ≥ 1 glomerul	Se exclude forma 5
5. Colabantă	Colabare segmentară sau globală asociată cu hipertrofia şi hiperplazia podocitelor supraiacente, în ≥ 1 glomerul	–


Algoritm de tratament al GEM
(după Cattran D, JASN, 2005)
Proteinurie ușoară < 4 g/zi + funcție renală normală
Proteinurie moderată 4-8 g/zi + funcție renală normală
Proteinurie severă > 8 g/zi ± insuficiență renală
IECA ± ARA II, restricție proteică, menținerea TA ≤ 125/75 mm Hg, monitorizarea proteinuriei și a creatininemiei
IECA ± ARA II, restricție proteică, menținerea TA ≤ 125/75 mm Hg, monitorizarea proteinuriei și a creatininemiei, 6 luni
IECA ± ARA II, restricție proteică, menținerea TA ≤ 125/75 mm Hg, monitorizarea proteinuriei și a creatininemiei, ≤ 6 luni
Proteinurie nefrotică persistentă
Proteinurie severă persistentă sau/și alterarea funcției renale
Ciclofosfamidă/steroizi
Ciclosporină
Ciclosporină
Ciclofosfamidă/steroizi
Figura I.